

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-190681

⑬ Int.Cl.⁴

C 07 D 471/04
// A 61 K 31/435

識別記号

106
ABB
ABD
ABY
ADU

府内整理番号

C-8829-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)7月31日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全17頁)

⑮ 発明の名称 ピラゾロピリジン化合物

⑯ 特願 昭63-12849

⑰ 出願 昭63(1988)1月22日

⑱ 発明者 大江 孝範 大分県中津市大字蠣瀬617-1

⑲ 発明者 末岡 広幸 福岡県豊前市大字八屋704-2

⑳ 発明者 久留 正生 大分県中津市大字万田276-19

㉑ 出願人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地

㉒ 代理人 弁理士 高宮城 勝

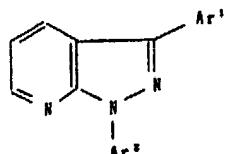
明細書

1. 発明の名称

ピラゾロピリジン化合物

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



で表わされるピラゾロピリジン化合物またはその医薬上許容し得る酸付加塩。

式中、Ar¹はフェニル、ヘテロアリールまたはベンゼン環上にハロゲン、水酸基、低級アルコキシおよびアルキルスルホニルから選ばれる置換基を1~3個有するフェニルを、Ar²はフェニル、ヘテロアリールまたは芳香環上にハロゲン、水酸基、アミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換され

ていてもよい低級アルカノイルアミノおよびヒドロキシアルキルオキシから選ばれる置換基を1~3個有するフェニル、ヘテロアリールを示す。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は新規かつ医薬として有用であり、また医薬の合成中間体としても重要なピラゾロピリジン化合物に関する。

(従来の技術・発明が解決しようとする課題)
ジャーナル・オブ・ザ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、第12巻、1303ページ(1975年)には1位および3位がアリール基で置換された1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物が開示されており、また同誌、第16巻、1141ページ(1979年)にはアミノピラゾール化合物とジケトン化合物を反応させることによって得られる4位および6位に置換基を有する1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物の合成方法が記載されている。

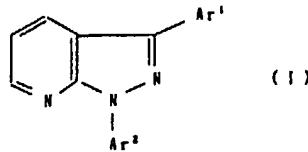
ところで、近年化学療法剤の顯著な急速により感染症の治療には目覚ましいものがある。しかし、その一方で従来の化学療法剤の効果が現われにくく、日和見感染症や、癌患者に放射線治療や薬物療法が施された場合の白血球減少症に伴う感染症などの新たな問題が生じてきている。これらの感染症の治療のためには抗菌剤の使用に加え、弱っている患者の感染防御作用を復活させる薬剤の開発が望まれているが、未だ成功には至っていない。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、感染初期において最も重要な働きをしているとみられる白血球の食食能亢進作用および増殖作用を主作用として持つ感染防御剤を開発すべく、観察研究を重ねた結果、新規なピラゾロビリジン化合物が所期の目的を達し、さらに自己免疫疾患、癌などの予防治療薬として有用な化合物の合成中間体としても重要であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式

ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-キノリル、3-キノリル、2-ペソゾチアゾリルなどを、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を、低級アルコキシとは直鎖または分枝鎖状のメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを、アルキルスルホニルとはメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロビルスルホニル、イソプロビルスルホニル、ブチルスルホニルなどを、低級アルキルとは直鎖または分枝鎖状のメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ベンチル、イソベンチル、ヘキシルなどを、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイルアミノとはアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、トリフルオロアセチルアミノなどを、ヒドロキシアルキルオキシとは2-ヒドロキシエチルオキシ、



で表わされるピラゾロビリジン化合物またはその医薬上許容し得る酸付加塩に関する。

式中、Ar¹はフェニル、ヘテロアリールまたはベンゼン環上にハロゲン、水酸基、低級アルコキシおよびアルキルスルホニルから選ばれる置換基を1~3個有するフェニルを、Ar²はフェニル、ヘテロアリールまたは芳香環上にハロゲン、水酸基、アミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイルアミノおよびヒドロキシアルキルオキシから選ばれる置換基を1~3個有するフェニル、ヘテロアリールを示す。

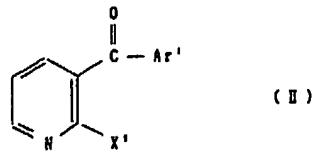
上記定義中、ヘテロアリールとは2-チエニル、3-チエニル、2-ビロリル、3-ビロリル、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、2-

2-ヒドロキシプロピルオキシ、3-ヒドロキシプロピルオキシ、2-ヒドロキシ-1-メチルエチルオキシ、2、3-ジヒドロキシプロピルオキシなどを示す。

一般式(I)の化合物の医薬上許容し得る酸付加塩とは塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、フマール酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタニスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などがあげられる。また、水和物も本発明に包含される。

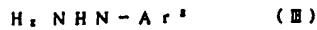
一般式(I)で表わされる化合物は、たとえば以下の方法等により製造することができる。

(II) 一般式



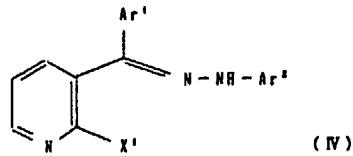
(式中、 X' はフッ素、塩素、臭素などのハロゲンを示し、 Ar^1 は前記と同様である。)

で変わされる化合物と、一般式



(式中、 Ar^2 は前記と同様である。)

で変わされる化合物を脱水縮合させ、一般式



(式中、各記号は前記と同様である。)

で変わされる化合物を得、さらにこの化合物を開環させる方法。

脱水縮合の反応条件は、一般式 (II)、(III) で変わされる化合物中の置換基の種類により適宜選択され、好ましくはベンゼン、トルエン、キシリレン、ピリジン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどの反応に不活性な溶媒

中、必要に応じてモレキュラーシープ、塩化カルシウムなどの脱水剤を用いて、50~250℃の温度で行なわれる。閉環反応は好ましくは、ピリジン、ベンゼン、トルエン、キシリレン、プロパンヒル、ブタノール、ペンタノール、イソアミルアルコール、ヘキサノールなど反応に不活性な溶媒中、必要に応じて炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、2-アミノピリジンなどの脱酸剤を用い、50~250℃の温度で進行する。

また、一般式 (II) と一般式 (III) で変わされる化合物をベンゼン、トルエン、キシリレン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ピリジンなどの適当な溶媒中で、必要に応じて適当な脱水剤や脱酸剤を用いて、100~250℃の温度で反応させることにより、一般式 (IV) の化合物を単離することなく、一般式 (I) で変わされる目的化合物が得られることがある。

(2) 一般式

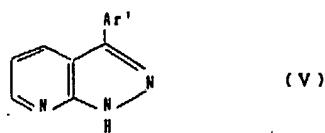
の塩基を用いて、0~200℃の温度で進行する。

(3) 一般式 (I) の化合物中、 Ar^1 に置換基としてアミノ基を有する場合は、対応するニトロ基を還元することによっても得ることができる。

還元の反応条件は、原料化合物の種類により、様々な還元剤を使用することができるが、たとえば、ラネーニッケル、パラジウム炭素などの触媒を用いる接触還元による方法、リチウムアルミニウムハイドライドなどの金属水素錯化合物を用いる方法、酸性溶液中、鉄粉を用いて還元する方法などがあげられる。

(4) 一般式 (I) の化合物中、 Ar^1 に置換基としてトリフルオロアセチルアミノなどのハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基を有する場合は、対応するアミノ化合物を、アシル化することによっても得ることができる。

アシル化の反応条件は原料化合物の種類により適宜選択されるが、好ましくはトリフルオロ酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ビ



(式中、 Ar^1 は前記と同様である。)

で変わされる化合物と、一般式



(式中、 X' はフッ素、塩素、臭素などのハロゲンを示し、 Ar^2 は前記と同様である。)

で変わされる化合物とを反応させる方法。

反応条件は、原料化合物中の置換基の種類により適宜選択され、好ましくはアセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、トルエン、ピリジン、エタノールなどの反応に不活性な溶媒中、必要に応じてトリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムハイドライド、ナトリウムアミドなど

リジンなどの反応に不活性な溶媒中、無水酢酸、塩化プロピオニル、無水トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸クロライド等の反応剤を用いて0～200℃の温度で行なわれる。

(5) 一般式(I)の化合物中、Ar¹またはAr²に置換基として水酸基を有する場合は、対応する低級アルコキシ基を切断し、水酸基へと変換する方法によっても得ることができる。

低級アルコキシ基の切断は原料化合物の種類に応じて様々な反応条件を選択することができるが、たとえば濃塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、トリフルオロ酢酸、ビリジンの塩酸塩、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、ヨウ化マグネシウムエーテラート、三臭化ホウ素、メルカプタン-塩化アルミニウムなどの反応剤が使用できる。

(6) 一般式(I)の化合物中、Ar²に置換基としてヒドロキシアルキルオキシ基を有する場合は、対応するヒドロキシ化合物を一般式



(式中、Zはハロゲンまたはパラトルエンスルホニルオキシ基などの脱離容易な基を表わし、Rはヒドロキシアルキル基(2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピルなど)を示す。)で表わされる化合物と反応させることによっても得ることができる。

反応条件は使用する原料化合物中の置換基の種類により適宜選択され、好ましくはベンゼン、トルエン、キレン、ビリジン、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサンなどの反応に不活性な溶媒中、必要に応じて水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなどの塩基を用い、0～250℃の温度で進行する。

〔作用および発明の効果〕

本発明の化合物は、免疫機能不全による疾患動物などを用いた各種薬理実験において、すぐれた白血球貪飢能亢進作用、マクロファージ貪飢能亢進作用、白血球数回復作用、感染抵抗賦活作用、抗腫瘍作用、免疫能改善作用などを有することが明らかにされた。したがって、本発明化合物は制癌剤などによる化学療法に伴う白血球減少症、手術後などの生体防衛能低下による感染症、アレルギー性疾患、エリテマトーデス、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患、癌などの予防または治療に用いることができる。

次に、本発明の化合物の薬理作用を具体的に実験方法とともに示す。

実験例1 白血球貪飢能亢進作用

ストッセル(Stosse)らの方法(ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション、(Journal of Clinical Investigation) 第51巻、615ページ、1972年)に準じて行なった。

ICRマウス(体重30～35g)にグリコーゲンを腹腔内投与し、3時間後に腹水白血球を探取し、 5×10^6 個/mlの白血球懸濁液を調製し、この懸濁液200mlに試験化合物を加え、さらに100μlのマウス血清および100μlのイースト死菌(1×10^6 個/ml)を加え、37℃で20分間インキュベーションした。次いで、反応液中の約200個の白血球を顕微鏡(倍率×400)下で観察し、1個以上のイースト死菌を貪食した白血球数を計数した。対照の白血球の貪食率に対し、試験化合物0.1μM添加時の相対的割合を百分率で算出した。

実験例2 白血球数回復作用

ICRマウス(体重20～25g)に200mg/kgのシクロホスファミドを腹腔内投与し、投与翌日に試験化合物0.3mg/kgを経口投与した。シクロホスファミド投与後4日目にICRマウスの血液を採取し、白血球数をコールター・カウンターにより測定した。シクロホスファミド投与マウスの末

精白血球数に対する相対的割合を百分率で算出した。

以上の実験例1および2の結果を下記の表に示す。

第 1 表

試験 化合物	白血球貪食能 亢進作用	白血球數 回復作用
実施例1の 化合物	178%	202%
実施例14の 化合物	188%	167%
実施例20の 化合物	177%	186%

一般式(1)の化合物またはその医薬上許容し得る酸付加塩もしくは水和物を医薬として用いる場合、それ自体または薬理上許容される適宜の担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患、症状、年齢または投与方法などによって変わり得るが、通常、成人1日当たり、経口投与の場合

ある3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジンを3-ジメチルアミノプロビルクロライドおよび炭酸カリウムとともに、ジメチルホルムアミド中、100℃で4時間攪拌し、トルエン-水で抽出後、有機層を濃縮することによって製造することができる。

(実 施 例)

以下、本発明化合物調製のための参考例および実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものでないことはいうまでもない。

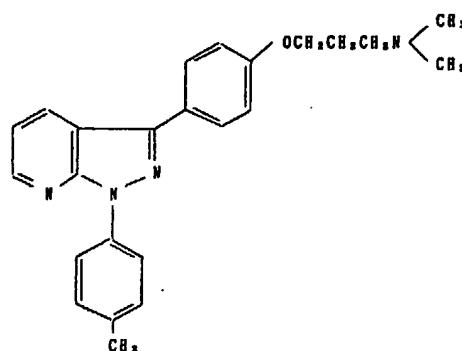
なお、参考例は合成中間体の製造例を示し、実施例は本発明化合物の製造例を示す。

参考例1

4-クロロフェニル-2-クロロ-3-ピリジル-ケトン 175.8 g および 4,6-ジメチル-2-ヒドロジノピリミジン 96.4 g をピリジン 935 ml に溶解し、4時間加熱還流する。反応液

合、10~1000 mg程度、非経口投与たとえば静脈内投与の場合、0.1~100 mg程度であり、これを1回または数回に分けて投与することができる。

また、本発明化合物は特願昭62-257649号明細書に記載の、自己免疫疾患、癌などの予防治療薬として有用な式



で表わされる化合物などの合成中間体としても有用である。

上記化合物は、本発明の実施例64の化合物で

を減圧下濃縮し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルエーテルを加え、結晶化させると、4-クロロフェニル-2-クロロ-3-ピリジル-ケトン・4,6-ジメチル-2-ピリミジニルヒドラゾン 165.0 g が得られる。融点 196~197 ℃ 実施例1

4-クロロフェニル-2-クロロ-3-ピリジル-ケトン・4,6-ジメチル-2-ピリミジニルヒドラゾン 165.0 g および炭酸カリウム 165.0 g をイソペンチルアルコール 1.6 l に懸濁し、4時間攪拌還流した後、反応液を減圧下濃縮する。クロロホルム-水で抽出し、有機層を濃縮後、析出した結晶を、イソプロピルエーテルで洗浄する。得られた粗結晶をジオキサンから再結晶すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 95.6 g が得られる。融点 210~211 ℃

実施例2

2-クロロ-3-ピリジル・4-フルオロフェニル・ケトン7.0 gおよび3-ヒドラジノピリダジン3.2 gをピリジン53 mlに溶解し、9時間加熱還流する。反応液を冷却し、析出する結晶を濾取し、クロロホルム-メタノールの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン4.1 gが得られる。融点195~197°C

実施例3

2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン4.5 gおよび3-ヒドラジノピリダジン2.2 gをピリジン36.4 mlに溶解し、8時間加熱還流する。反応液を濃縮し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、イソプロピルエーテルを加え、結晶化する。ベンゼンから再結晶すると、1-(3-ピリダジニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン3.3 gが得られる。融点97~99°C

で精製した後、得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン1.37 gが得られる。融点125~127°C

参考例2

2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン1.00 gおよびフェニルヒドラジン5.3 gをピリジン6.0 mlに溶解し、7時間加熱還流する。反応液を濃縮後、析出する結晶を水、次にメタノールで洗浄し、トルエンから再結晶すると、2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン・フェニルヒドラゾン5.0 gが得られる。融点167°C(分解)

実施例6

2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン・フェニルヒドラゾン5.0 gおよび炭酸カリウム5.0 gをイソペンチルアルコール50 mlに懸濁し、20時間攪拌還流する。反応液を濃縮後、

3.4-b]ピリジン1.4 gが得られる。融点140~145°C

実施例4

2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン5.5 gおよび2-ヒドラジノピリジン3.2 gをピリジン41 mlに溶解し、9時間加熱還流する。反応液を濃縮し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルエーテルを加え、結晶化する。得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、1-(2-ピリジル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン3.3 gが得られる。融点97~99°C

実施例5

2-クロロ-3-ピリジル・4-フルオロフェニル・ケトン15.3 gおよび2-ヒドラジノピリジン8.5 gをピリジン115 mlに溶解し、5時間加熱還流する。反応液を濃縮し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィ

トルエン-水で抽出し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。得られた粗結晶をヘキサンから再結晶すると、1-フェニル-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン1.3 gが得られる。融点70~71°C

参考例3

2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン1.00 gおよび3-トリフルオロメチルフェニルヒドラジン8.7 gをピリジン50 mlに溶解し、8時間加熱還流する。反応液を濃縮し、トルエン-水で抽出し、イソプロピルエーテルを加えて結晶化すると、2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン・3-トリフルオロメチルフェニルヒドラゾン9.0 gが得られる。融点136~140°C

実施例7

2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン・3-トリフルオロメチルフェニルヒドラゾ

ン9.0 gおよび炭酸カリウム5.0 gをイソペンチルアルコール60 mlに懸濁し、18時間攪拌還流する。反応液に水を加え、トルエンで抽出し、得られた結晶をメタノールで洗浄後、含水ジオキサンから再結晶すると、3-(2-チエニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン5.5 gが得られる。融点150~151℃

参考例4

2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン7.8 gと4-クロロフェニルヒドラゾン5.0 gを用いて、参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン・4-クロロフェニルヒドラゾン4.0 gが得られる。融点170~172℃

実施例8

2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン・4-クロロフェニルヒドラゾン4.0 gと炭酸カリウム2.5 gとを用いて、実施例6および実

施例7と同様に反応、処理すると、1-(4-クロロフェニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン1.6 gが得られる。融点112~113℃

参考例5

2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン7.8 gと3-クロロフェニルヒドラゾン5.0 gとを用いて、参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン・3-クロロフェニルヒドラゾン4.7 gが得られる。融点152~154℃

実施例9

2-クロロ-3-ピリジル・2-チエニル・ケトン・3-クロロフェニルヒドラゾン4.7 gと炭酸カリウム3.0 gとを用い、実施例6および実施例7と同様に反応、処理すると、1-(3-クロロフェニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン2.1 gが得られる。融点111~112℃

参考例6

2-クロロ-3-ピリジル・2-ピロリル・ケトン2.1 gとフェニルヒドラゾン1.4 gとを用いて、参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジル・2-ピロリル・ケトン・フェニルヒドラゾン1.0 gが得られる。融点140℃(分解)

実施例10

2-クロロ-3-ピリジル・2-ピロリル・ケトン・フェニルヒドラゾン1.0 gと炭酸カリウム0.7 gとを用いて、実施例6および実施例7と同様に反応、処理すると、1-フェニル-3-(2-ピロリル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン0.06 gが得られる。融点114℃

参考例7

2-クロロ-3-ピリジル・フェニル・ケトン8.7 gとフェニルヒドラゾン5.2 gとを用いて参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジル・フェニル・ケトン・

フェニルヒドラゾン7.9 gが得られる。融点182℃(分解)

実施例11

2-クロロ-3-ピリジル・フェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン7.8 gと炭酸カリウム4.0 gとを用いて、実施例6および実施例7と同様に反応、処理すると、1-3-ジフェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン5.3 gが得られる。融点100~102℃

参考例8

2-クロロ-3-ピリジル・フェニル・ケトン6.5 gと4-ニトロフェニルヒドラゾン5.1 gとを用いて、参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジル・フェニル・ケトン・4-ニトロフェニルヒドラゾン4.8 gが得られる。融点227℃(分解)

実施例12

2-クロロ-3-ピリジル・フェニル・ケトン・4-ニトロフェニルヒドラゾン4.8 gと炭酸カリ

ウム3.0 gとを用いて、実施例6および実施例7と同様に反応、処理すると、1-(4-ニトロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ビリジン3.0 gが得られる。融点195℃

参考例9

2-クロロ-3-ピリジル・フェニル・ケトン5.7 gと4-メトキシフェニルヒドラジン3.6 gとを用いて、参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジル・フェニル・ケトン・4-メトキシフェニルヒドラジン6.5 gが得られる。融点137~138℃

実施例13

2-クロロ-3-ピリジル・ケトン・4-メトキシフェニルヒドラジン6.5 gと炭酸カリウム4.0 gとを用いて、実施例6および実施例7と同様に反応、処理すると、1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ビリジン3.5 gが得られる。融点146~148℃

ヒドラジン5.8 gとを用いて、参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジル・4-クロロフェニル・ケトン・3-トリフルオロメチルフェニルヒドラジン8.7 gが得られる。融点183~184℃

実施例15

2-クロロ-3-ピリジル・4-クロロフェニル・ケトン・3-トリフルオロメチルフェニルヒドラジン8.5 gと炭酸カリウム4.5 gとを用いて、実施例6および実施例7と同様に反応、処理すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ビリジン6.0 gが得られる。融点133~135℃

参考例12

2-クロロ-3-ピリジル・2,4-ジクロロフェニル・ケトン8.4 gとフェニルヒドラジン3.9 gとを用いて、参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジ

参考例10

2-クロロ-3-ピリジル・4-フルオロフェニル・ケトン7.0 gと3-クロロフェニルヒドラジン5.1 gとを用いて、参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジル・4-フルオロフェニル・ケトン・3-クロロフェニルヒドラジン7.7 gが得られる。融点164~170℃

実施例14

2-クロロ-3-ピリジル・4-フルオロフェニル・ケトン・3-クロロフェニルヒドラジン7.7 gと炭酸カリウム4.0 gとを用いて、実施例6および実施例7と同様に反応、処理すると、1-(3-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ビリジン5.0 gが得られる。融点144~146℃

参考例11

2-クロロ-3-ピリジル・4-クロロフェニル・ケトン7.5 gと、3-トリフルオロフェニル

ル・2,4-ジメトキシフェニル・ケトン・フェニルヒドラジン8.8 gが得られる。融点167℃
(分解)

実施例16

2-クロロ-3-ピリジル・2,4-ジメトキシフェニル・ケトン・フェニルヒドラジン8.8 gと炭酸カリウム5.0 gとを用いて、実施例6および実施例7と同様に反応、処理すると、3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ビリジン4.5 gが得られる。融点85~87℃

参考例13

2-クロロ-3-ピリジル・2,3-ジクロロ-4-メトキシフェニル・ケトン9.5 gとフェニルヒドラジン4.2 gとを用いて、参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジル・2,3-ジクロロ-4-メトキシフェニル・ケトン・フェニルヒドラジン7.8 gが得られる。融点166~168℃

実施例17

2-クロロ-3-ピリジル・2,3-ジクロロ-4-メトキシフェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン7.8gと炭酸カリウム4.5gとを用いて、実施例6および実施例7と同様に反応、処理すると、3-(2,3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン4.9gが得られる。融点196~197℃

参考例14

2-クロロ-3-ピリジル・4-メチルスルホニル・ケトン7.5gとフェニルヒドラゾン3.6gとを用いて、参考例2および参考例3と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ピリジル・4-メチルスルホニルフェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン7.0gが得られる。融点152℃(分解)

実施例18

2-クロロ-3-ピリジル・4-メチルスルホ

8.5gをピリジン100mlに溶解し、18時間加熱還流する。反応液を濃縮後、トルエン-水で抽出し、有機層を濃縮する。残渣にイソアミルアルコール100ml、炭酸カリウム8.0gを加え、20時間攪拌還流する。反応液を減圧下濃縮し、トルエン-水で抽出し、メタノールを加え、結晶化させる。エタノールから再結晶すると、1-(4-メチルフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン1.5gが得られる。融点114~116℃

実施例21

2-クロロ-3-ピリジル・4-プロモフェニル・ケトン5.0gおよび4-メチルフェニルヒドラゾン2.1gをピリジン50mlに溶解し、9時間加熱還流する。反応液を濃縮し、クロロホルム-水で抽出後、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。これに炭酸カリウム5.4gとイソアミルアルコール50mlを加え、6時間攪拌還流する。反応液を濃縮し、クロロホルム-水で抽出し、得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-

ニルフェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン7.0gと炭酸カリウム4.0gとを用いて、実施例6および実施例7と同様に反応、処理すると、3-(4-メチルスルホニルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン3.7gが得られる。融点182~183℃

実施例19

2-クロロ-3-ピリジル・フェニル・ケトン6.6gおよび2-ヒドラジノベンゾチアゾール5.0gをピリジン50mlに溶解し、6時間加熱還流する。反応液を濃縮し、メタノールを加え、不溶物を濾別する。濾液を冷却し、析出する結晶をエタノールから再結晶すると、1-(2-ベンゾチアゾイル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン3.1gが得られる。融点157~159℃

実施例20

2-クロロ-3-ピリジル・フェニル・ケトン13.6gおよび4-メチルフェニルヒドラゾン

クロロホルム-水で抽出後、得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-プロモフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン2.4gが得られる。融点148~150℃

実施例22

2-クロロ-3-ピリジル・4-フルオロフェニル・ケトン5.0gおよび4-メチルフェニルヒドラゾン2.6gをピリジン50mlに溶解し、10時間加熱還流する。反応液を濃縮後、クロロホルム-水で抽出し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。これに炭酸カリウム5.1gおよびイソアミルアルコール50mlを加え、6時間攪拌還流する。反応液を濃縮し、クロロホルム-水で抽出し、得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-

ピラゾロ[3, 4-b]ビリジン2.3gが得られる。融点132~134℃

実施例23

2-クロロ-3-ビリジル・4-クロロフェニル・ケトン5.0gおよび4-メチルフェニルヒドラジン2.4gをピリジン25mlに溶解し、9時間加熱還流する。反応液を濃縮後、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。これに炭酸カリウム5.1gおよびイソアミルアルコール6.0mlを加え、20時間攪拌還流する。反応液を濃縮し、水を加え、析出する結晶を濾取し、水、次いでメタノールで洗浄する。含水ジオキサンから再結晶すると、3-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ビリジン4.5gが得られる。融点142~144℃

実施例24

2-クロロ-3-ビリジル・4-クロロフェニル・水で抽出し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。ヘキサンを加えて結晶化すると、1-(3-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ビリジン2.1gが得られる。融点102~105℃

実施例25

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン4.3g、4-イソプロピルフェニルヒドラジン3.0gおよび炭酸カリウム3.5gを用いて、実施例20~25と同様に反応、処理すると、1-(4-イソプロピルフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ビリジン1.7gが得られる。融点42~45℃

実施例26

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン5.0g、4-フルオロフェニルヒドラジン2.8gおよび炭酸カリウム4.7gを用いて、実施例20~25と同様に反応、処理すると、1-(4-フルオロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ビリジン1.5gが得られる。融点143~144℃

ル・ケトン7.5gおよびフェニルヒドラジン2.3gをピリジン40mlに溶解し、7時間加熱還流する。反応液を濃縮後、水を加え、析出する結晶を濾過し、水、次いでメタノールで洗浄する。これに炭酸カリウム6.0gおよびイソアミルアルコール6.0mlを加え、20時間攪拌還流する。反応液を濃縮し、水を加え、析出する結晶を濾取し、水、次いでメタノールで洗浄する。含水ジオキサンから再結晶すると、3-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ビリジン4.5gが得られる。融点142~144℃

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン6.5gおよび3-メトキシフェニルヒドラジン4.2gをピリジン40mlに溶解し、13時間加熱還流する。反応液を濃縮し、ヘキサンを加え結晶化する。得られた粗結晶に炭酸カリウム4.3gおよびイソアミルアルコール30mlを加え、25時間攪拌還流する。反応液を濃縮後、クロロホルム

ルオロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ビリジン1.7gが得られる。融点125~134℃

実施例28

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン7.6g、3-メチルフェニルヒドラジン4.3gおよび炭酸カリウム5.2gを用いて、実施例20~25と同様に反応、処理すると、1-(3-メチルフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ビリジン2.5gが得られる。融点98~100℃

実施例29

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン2.4g、4-ブロモフェニルヒドラジン2.1gおよび炭酸カリウム2.7gを用いて、実施例20~25と同様に反応、処理すると、1-(4-ブロモフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ビリジン1.5gが得られる。融点143~144℃

実施例 3 0

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 5.0 g、4-クロロフェニルヒドラジン 3.3 g および炭酸カリウム 2.6 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 1.0 g が得られる。融点 135～140 °C

実施例 3 1

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 5.0 g、3,4-ジメチルフェニルヒドラジン 3.1 g および炭酸カリウム 4.5 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 1.6 g が得られる。融点 110～115 °C

実施例 3 2

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 7.0 g、2-クロロ-5-トリフル

- (4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 4.0 g が得られる。融点 181 °C

実施例 3 5

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 5.0 g、3-メチルフェニルヒドラジン 3.4 g および炭酸カリウム 5.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(3-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 2.5 g が得られる。融点 115 °C

実施例 3 6

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 6.0 g、2-クロロフェニルヒドラジン 4.5 g および炭酸カリウム 2.5 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1-(2-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 1.7 g が得られる。融点 124～125 °C

オロフェニルヒドラジン 6.3 g および炭酸カリウム 6.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 4.0 g が得られる。融点 137～139 °C

実施例 3 3

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 11.5 g、4-メトキシフェニルヒドラジン 7.5 g および炭酸カリウム 8.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 2.0 g が得られる。融点 116 °C

実施例 3 4

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 9.4 g、4-クロロフェニルヒドラジン 4.7 g および炭酸カリウム 7.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1

実施例 3 7

2-クロロ-3-ビリジル・4-クロロフェニル・ケトン 7.6 g、2,4-ジクロロフェニルヒドラジン 5.3 g および炭酸カリウム 6.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 5.3 g が得られる。融点 155～156 °C

実施例 3 8

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 41.3 g、4-メトキシフェニルヒドラジン 26.2 g および炭酸カリウム 43.2 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 32.0 g が得られる。融点 153～156 °C

実施例 3 9

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 68.2 g、3-メトキシフェニルヒ

ドラジン 4.0 g および炭酸カリウム 8.75 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 4.9.9 g が得られる。融点 121～123 °C

実施例 4.0

2-クロロ-3-ピリジル・4-メトキシフェニル・ケトン 9.9 g、フェニルヒドラジン 4.3 g および炭酸カリウム 6.4 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、3-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 3.3 g が得られる。融点 108～110 °C

実施例 4.1

2-クロロ-3-ピリジル・4-メトキシフェニル・ケトン 30.0 g、4-メチルフェニルヒドラジン 18.0 g および炭酸カリウム 20.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理する

ム（油性、60%）1.15 g を加え、さらに氷冷下、3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 4.5 g を加える。室温で1時間攪拌後、2-クロロ-5-ニトロピリジン 3.5 g を加え、さらに室温で3時間攪拌する。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=70:1 で溶出）で精製後、得られた粗結晶をクロロホルムから再結晶すると、1-(5-ニトロ-2-ピリジル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 3.0 g が得られる。融点 208～210 °C

実施例 4.4

ジメチルスルホキシド 5.0 ml へ水素化ナトリウム（油性、60%）1.2 g を加え、60 °C で 2.5 分間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 5.0 g を加え、室温で1時間攪拌する。2-クロロ-4,6-ジメチルピリジン 3.9 g を

と、1-(4-メチルフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 2.2 g が得られる。融点 143～145 °C

実施例 4.2

ジメチルホルムアミド 4.5 ml へ水素化ナトリウム（油性、60%）1.6 g を加え、これに 3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 6.9 g を氷冷下ゆっくりと加える。室温で1時間攪拌後、2-プロモピリジン 5.7 g を加え、7時間攪拌還流する。反応液を濃縮し、クロロホルム-水で抽出後、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 2.9 g が得られる。融点 132～135 °C

実施例 4.3

ジメチルホルムアミド 6.0 ml へ水素化ナトリウ

ム（油性、60%）1.15 g を加え、さらに氷冷下、3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 4.5 g を加える。室温で1時間攪拌後、2-クロロ-5-ニトロピリジン 3.5 g を加え、さらに室温で3時間攪拌する。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=70:1 で溶出）で精製後、得られた粗結晶をクロロホルムから再結晶すると、1-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 2.3 g が得られる。融点 150～155 °C

実施例 4.5

ジメチルスルホキシド 7.0 ml へ水素化ナトリウム（油性、60%）1.3 g を加え、60 °C で 2.0 分間攪拌後、室温で3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 5.0 g を加える。室温で1時間攪拌後、4-クロロ-6-メチルピリミジン 3.3 g を加え、100 °C で 2 時間攪拌する。反応液を濃縮後、クロロホルム-水で抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、1-(6-メチル-4-ピリミジニ

ル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 1.9 g が得られる。融点 163 ~ 167 °C

実施例 4-6

ジメチルホルムアミド 7.0 ml へ水素化ナトリウム (油性、60%) 1.9 g を加え、氷冷下、3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 7.0 g を加える。室温で 1 時間攪拌後、2 - クロロピラジン 4.2 g を加え、90 °C で 3 時間攪拌する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、ベンゼンから再結晶すると、3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - ピラジニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 2.9 g が得られる。融点 191 ~ 193 °C

実施例 4-7

ジメチルホルムアミド 7.0 ml へ水素化ナトリウム (油性、50%) 1.8 g を加え、氷冷下、3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 7.0 g を加えた後、室温で 1 時間攪拌する。2 - クロロキノリン 5.2 g を加え、100 °C で 6 時間攪拌し、反応液を濃縮後、クロロホルムを加え、不溶物を識別する。濃液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルエーテル - ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - キノリル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 1.4 g が得られる。融点 128 ~ 130 °C

実施例 4-8

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 10.0 g と 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン 6.9 g とを用い、実施例 4-2 ~ 4-7 と同様に反応、処理すると、3 - (4 - ク

ロロフェニル) - 1 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 1.2 g が得られる。融点 215 ~ 217 °C

実施例 4-9

3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 5.0 g と 2 - クロロ - 4, 6 - ジメチルピリミジン 4.0 g とを用いて、実施例 4-2 ~ 4-7 と同様に反応、処理すると、1 - (4, 6 - ジメチル - 2 - ピリミジニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 2.4 g が得られる。融点 166 ~ 168 °C

実施例 5-0

3 - (2, 3 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 5.0 g と 2 - クロロ - 4, 6 - ジメチルピリミジン 2.7 g とを用いて、実施例 4-2 ~ 4-7 と同様に反応、処理すると、3 - (2, 3 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (4, 6 - ジメチル - 2 - ピリミジニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4

- b) ピリジン 1.6 g が得られる。融点 210 ~ 212 °C

実施例 5-1

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 2.7 g と 2 - クロロ - 4, 6 - ジメチルピリミジン 1.8 g とを用いて、実施例 4-2 ~ 4-7 と同様に反応、処理すると、1 - (4, 6 - ジメチル - 2 - ピリミジニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 1.2 g が得られる。融点 169 ~ 171 °C

実施例 5-2

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 5.5 g と 2 - クロロ - 4 - メチルピリミジン 3.1 g とを用いて、実施例 4-2 ~ 4-7 と同様に反応、処理すると、3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - メチル - 2 - ピリミジニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 2.1 g が得られる。融点 143 ~ 145 °C

実施例 5-3

3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン4.0gと2-クロロ-4-メチルピリミジン2.6gとを用いて、実施例4-2~4-7と同様に反応、処理すると、1-(4-メチル-2-ピリミジニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン2.5gが得られる。融点151~155℃

実施例 5-4

3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン5.6gと2-クロロピリミジン3.3gとを用いて、実施例4-2~4-7と同様に反応、処理すると、3-フェニル-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン4.9gが得られる。融点171~173℃

実施例 5-5

3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン6.0gと2-クロロピリミジン3.0gとを用いて、実施例4-2~4-7と同

様に反応、処理すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン4.4gが得られる。融点190~193℃

実施例 5-6

3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン5.5gと4-クロロ-6-メチルピリミジン3.1gとを用いて、実施例4-2~4-7と同様に反応、処理すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(6-メチル-4-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン2.8gが得られる。融点182~185℃

実施例 5-7

3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン4.0gと2-クロロピラジン2.6gとを用いて、実施例4-2~4-7と同様に反応、処理すると、3-フェニル-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン1.4gが得られる。融点137~140℃

実施例 5-8

3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン5.0gと2-クロロピラジン3.1gとを用いて、実施例4-2~4-7と同様に反応、処理すると、1-(2-ピラジニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン2.0gが得られる。融点182~184℃

実施例 5-9

1-(5-ニトロ-2-ピリジル)-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン6.6gをメタノール200mlに溶解し、ラネーニッケルを加え、常圧で接触水素化を行なう。反応終了後、触媒を離別し、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=2:1で溶出)で精製する。得られた粗結晶をクロロホルム-メタノールの混合溶媒から再結晶すると、1-(5-アミノ-2-ピリジル)-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン3.2g

が得られる。融点205~209℃

実施例 6-0

1-(4-ニトロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン71.3gをジオキサン2Lに溶解し、ラネーニッケルを加え、常圧で接触水素化を行なう。反応終了後、触媒を離別し、減圧下濃縮し、イソプロピルエーテルを加え結晶化する。得られた粗結晶をベンゼンから再結晶すると、1-(4-アミノフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン36.4gが得られる。融点159~162℃

実施例 6-1

1-(4-アミノフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン58.3gをトリフルオロ酢酸300mlに溶解し、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸51.3gを加える。室温で3時間攪拌後、反応液を濃縮し、酢酸エチル-水で抽出する。イソプロピルエーテルを加え、結晶化させると、3-フェニル-1-(4-トリフル

オロアセチルアミノフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 6.3.5 g を得る。融点 172 ~ 174 ℃

実施例 6-2

無水塩化アルミニウム 9.5.3 g をジクロロメタン 7.00 ml に懸濁し、n-ブチルメルカプタン 9.5.3 ml を加える。室温で 1 時間攪拌後、3-(4-フルオロフェニル) - 1-(3-メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 7.6.1 g を加え、さらに室温で 5 時間攪拌する。反応液を、冰水に注ぎ析出する結晶を滤取し、水、次にイソプロピルエーテルで洗浄すると、3-(4-フルオロフェニル) - 1-(3-ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 5.3.8 g を得る。融点 171 ~ 173 ℃

実施例 6-3

無水塩化アルミニウム 13.8 g をジクロロメタン 2.17 ml に懸濁し、n-ブチルメルカプタン 13.8 ml を加える。室温で 1 時間攪拌し、1-

1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 19.6 g を得る。融点 200 ~ 202 ℃

実施例 6-5

塩化アルミニウム 7.7 g をジクロロメタン 8.0 ml に懸濁し、n-ブチルメルカプタン 7.7 ml を加え、室温で 30 分間攪拌する。これに 3-(4-クロロフェニル) - 1-(4-メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 9.7 g を加え、さらに室温で 2 時間攪拌後、少しづつ氷水を加える。析出する結晶を滤取し、水、次に石油エーテルで洗浄すると、3-(4-クロロフェニル) - 1-(4-ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 7.3 g を得る。融点 193 ~ 194 ℃

実施例 6-6

3-(4-フルオロフェニル) - 1-(4-メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 1.0 g、無水塩化アルミニウム 1.3 g および n-ブチルメルカプタン 1.3 ml を用いて、

2-(メトキシフェニル) - 3-フェニル - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 15.5 g を加え、さらに 3 時間攪拌する。反応液を濃縮後、冰水に注ぎ、析出する結晶を滤取し、水、次にイソプロピルエーテルで洗浄する。イソプロピルエーテル - トルエンの混合溶媒から再結晶すると、1-(2-ヒドロキシフェニル) - 3-フェニル - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 4.3 g を得る。融点 112 ~ 114 ℃

実施例 6-4

無水塩化アルミニウム 28.0 g をジクロロメタン 15.0 ml に懸濁し、n-ブチルメルカプタン 19.0 g を加え室温で 1 時間攪拌する。これに 3-(4-メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 22.0 g を加え、室温で 4 時間攪拌後、少しづつ氷水を加える。析出する結晶を滤取し、水、次にメタノールで洗浄すると、3-(4-ヒドロキシフェニル) - 1-(4-メチルフェニル) -

実施例 6-2 ~ 6-5 と同様に反応、処理すると、3-(4-フルオロフェニル) - 1-(4-ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 0.3 g を得る。融点 199 ~ 200 ℃

実施例 6-7

3-(4-ブロモフェニル) - 1-(4-メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 10.8 g、無水塩化アルミニウム 7.6 g および n-ブチルメルカプタン 10.8 ml を用いて、実施例 6-2 ~ 6-5 と同様に反応、処理すると、3-(4-ブロモフェニル) - 1-(4-ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 9.7 g を得る。融点 179 ~ 181 ℃

実施例 6-8

1-(3-メトキシフェニル) - 3-フェニル - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 28.4 g、無水塩化アルミニウム 25.1 g および n-ブチルメルカプタン 25 ml を用いて、実施例 6-2 ~ 6-5 と同様に反応、処理すると、1-(3-ヒ

ドロキシフェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン 25.0 g を得る。融点 142~144°C

実施例 6-9

3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン 13.1 g、無水塩化アルミニウム 17.4 g および n - プチルメルカプタン 17.4 ml を用いて、実施例 6-2 ~ 6-5 と同様に反応、処理すると、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン 12.0 g を得る。融点 178~181°C

実施例 7-0

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン 40.5 g、無水塩化アルミニウム 48.2 g および n - プチルメルカプタン 48.2 ml を用いて、実施例 6-2 ~ 6-5 と同様に反応、処理すると、3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (3 - ヒ

ムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗結晶を合水アルコールから再結晶すると、1 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピルオキシ) フェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン 1.1 g を得る。融点 133~138°C

ところで、前記したように本発明化合物は自己免疫疾患、癌などの予防治療として有用な化合物の合成中間体としても重要である。以下に、本発明化合物を出発化合物として用い、白血球貪食能亢進作用、白血球数回復作用、抗腫瘍作用を有する化合物を製造する方法を参考例として示す。

参考例

3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン 4.5 g、3 - ジメチルアミノプロピルクロライド 2.2 g および炭酸カリウム 2.3 g をジメチルホルムアミド 1.5 ml に懸濁し、100°C で 4 時間攪拌後、トルエン - 水で抽出し、有機層を

ドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン 29.1 g を得る。融点 153~154°C

実施例 7-1

1 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン 70.0 g、無水塩化アルミニウム 112.7 g および n - ベンチルメルカプタン 130 ml を用いて、実施例 6-2 ~ 6-5 と同様に反応、処理すると、1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン 63.7 g を得る。融点 198~200°C

実施例 7-2

1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン 4.0 g、炭酸カリウム 2.4 g および 3 - クロロプロピルアルコール 3.6 g をジメチルホルムアミド 6.0 ml に懸濁し、90°C で 5 時間加熱攪拌する。反応液を濃縮後、ベンゼン - 水で抽出し、クロロホル

ムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗結晶をエクノールから再結晶すると、3 - (4 - (3 - ジメチルアミノプロポキシ) フェニル) - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン・マレイン酸塩 4.0 g が得られる。融点 138~140°C

手続補正書(自発)

文

昭和63年12月5日

特許庁長官 吉田文毅殿

1. 事件の表示

昭和63年特許願第12849号

2. 発明の名称

ピラゾロピリジン化合物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地

名 称 吉富製薬株式会社

(672) 代表者 奥田充夫

4. 代理人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地

吉富製薬株式会社内

氏 名 弁理士(6630)高宮城勝



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

- (1) 明細書第2頁12行「には1位・・・」から14行の「されており、また」までの記載を「および」に訂正し、同頁下から3行の「る」と「4位および・・・」の間に「1位および3位がアリール基で置換され、かつ」の記載を挿入する。
- (2) 同書第29頁下から4行の「ジクロロ」を「ジメトキシ」に訂正する。
- (3) 同書第40頁4行の「4-クロロフェ」を「4-フルオロフェ」に訂正する。

以 上

